



Çocukta tromboz: Kime, hangi test, ne zaman, ne kadar gerekli?

Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary?

Tiraje Celkan, Gürcan Dikme

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Celkan T, Dikme G. Thrombosis in children: Which test to whom, when and how much necessary?. Turk Pediatri Ars 2018; 53: 1-9.

Öz

Çocukluk çağı trombozunda kalıtsal ve edinsel birçok risk etkeni rol oynar. İki binli yıllardan sonra çocukluk çağı trombozu ile ilişkili birçok derleme ve meta-analizde, kalıtsal trombofili risk etkeni taşıyan çocuklarda artmış tromboz riskinden söz edilmektedir. Bu derlemede yeni yayınlar ışığında, farklı hastalık gruplarında tromboz ve trombofili incelemesinin gerekliliği ve getirisinden bahsedilecektir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı kalıtsal trombozları, tromboz tanısı, tromboz tedavisi

Abstract

Pediatric thrombosis is multifactorial, and usually risk factors either congenital or acquired are present. After 2000, systematic reviews and meta-analysis on pediatric venous thromboembolic disease and inherited thrombophilia revealed elevated thrombotic risks in these children. In this review, we discuss thrombosis and new literature in various pediatric patient groups and the usefulness of thrombophilia testing.

Keywords: Childhood thrombophilia, diagnosis of thrombosis, treatment of thrombosis

Tromboz nedir?

Tromboz damar içinde kan elemanlarından oluşan anormal tıkaçtır. Prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik sistem arasındaki hassas dengedeki bozukluk sonucunda gelişir (1-4). Tromboz oluşumunda Virchow'un (5) 1856'da belirttiği üç değişiklik rol oynar:

1. Kan akımındaki değişiklikler (Reoloji, staz)
2. Damar duvar değişiklikleri
3. Pıhtılaşma etmenleri ve bunların inhibitörlerinin kan düzeylerindeki değişiklikler

Arteriyel trombozlarda endotel hasarı ve trombosit işlevleri önem kazanırken, venöz trombozlarda staz ve pıhtılaşma-fibrinolitik sistem bozuklukları ön plana çıkmaktadır (5-7). Çocukluk çağında tromboza en sık

<1 yaş ve ergenlik döneminde rastlanılır (1-5). Çocukluk çağı tromboz sıklığı genel toplumda 0,07-0,14/10 000'dir. Bu oran hastaneye başvuran çocuklarda 5,3/10 000, tüm yenidoğanlarda 0,51/10 000, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki çocuklarda 0,24/10 000 olarak bildirilmektedir (1-4). Önceki yıllara göre, çok erkenden kaybedilen bir çok olgunun yaşatılması, daha sık kateter kullanımı ve tromboz oluşumunu tetikleyen girişimsel işlemlerin tanı ve tedavi amacıyla kullanılması ile günümüzde çocuklarda tromboz sıklığı 34/10 000'ten 58/10 000'e, %70'lik bir artış göstermiştir (8, 9).

Erişkin trombozlarına göre daha nadir olmasına ve tetikleyici etken olmadan gelişmemesine karşın hastalık ve ölüm oranı yüksektir; direkt venöz tromboemboli (VTE) ilişkili ölüm oranı %2,2, post-trombotik sendrom oranı %12,4, trombozun tekrarlama oranı %8,1'dir (10).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Tiraje Celkan E-posta / E-mail: tirajecelkan@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 10.02.2017 **Kabul Tarihi / Accepted:** 24.03.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.2586

Girişimsel olmayan tanısall yöntemler [Doppler ve ultrasonografi (US), ekokardiografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)] sayesinde çocuklarda tromboz tanısı artık daha sık ve kolay konulmaktadır. Bu nedenlerle ikibinli yıllara kadar tromboz erişkin hastalığı olarak görülmekte iken, bugün artık bir “çocukluk çağı trombotik hastalıkları” kavramı bilinmekte ve birçok hastalığın ayırıcı tanısına girmektedir. Hem çocuk hekimleri hem de hastalar bu konuda bilinçlenmeye başlamıştır.

Yaş gruplarının ve altta yatan hastalıkların farklılığı, çocukluk çağında tromboz çalışmalarının yapılmasını (etioloji, araştırma, önleme) ve tedavi kılavuzlarının oluşturulmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle çocukluk çağı trombozları ile ilgili kılavuzların çoğu erişkin çalışmalarından esinlenerek hazırlanmıştır.

Trombozda kalıtsal trombofilik testlerinin yeri nedir?

Tromboz saptanan kişilere ya da ailelerine kalıtsal trombofilik testlerinin yapılması klinik olarak yaygın bir yaklaşımdır. Venöz tromboembolizme eğilim yaratan kalıtsal bozuklukların görülme sıklığı genel toplumda %5-10 iken, VTE geçirenlerde %40 gibi yüksek bir orandadır (3-8, 11, 12). Bu nedenle kalıtsal etkenlerin keşfedildiği 1990’ların sonundan 2010’lu yılların başına kadar kalıtsal trombofilik incelemelerinin tromboz saptanan her hastada yapılması “Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği Bilimsel ve Standardizasyon Komitesi Perinatal ve Pediatrik Tromboz Alt Komitesi” [Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)] gibi önemli gruplar tarafından önerilmekte idi (1, 4, 5, 13-16).

Günlük uygulamalarda %42 olguda VTE, %15-23 olguda arteriyel tromboz ve %13-17 olguda doğumsal komplikasyonlar nedeni ile kalıtsal trombofilik testi yapılmaktadır (6-8). Ailesinde kalıtsal trombofilik risk etmeni taşıyan ya da VTE geçiren bir birey olduğu için kalıtsal inceleme yapılanlar ise, test yapılanların %12-16’sını oluşturmaktadır (8). Trombozlu hasta sayısı göz önüne alındığında, kalıtsal trombofilik testleri için oldukça yüksek miktarda para ve emek harcanacağı görülmektedir; 2007 yılında İtalya’da (nüfus 60 milyon) faktör 5 leiden (FVL) için 22 000, protrombin mutasyonu (PTM) için 20 000 inceleme, yine Avustralya’da aynı yıl (nüfus 20 milyon), FVL için 20 378 inceleme yapıldığı gösterilmiştir (8).

Trombozlu çocuklarda toplanan veriler, bu kadar para ve emek harcanmasına rağmen kalıtsal trombofilik test-

lerinin getirisi konusunda kayguların ortaya çıkmasına ve “kime hangi testi, ne zaman yapalım” sorularını sormamıza neden olmuştur. Bu derlemede amacımız çocukluk çağındaki tromboz olgularının hangilerine kalıtsal trombofilik testlerinin yapılması gereksinimini yazın desteği ile ortaya koymaktır. Böylece gereksiz emek, para ve zaman harcanmayacağı umuyoruz.

Trombofilik nedir?

Tromboz oluşumuna eğilimli olma haline trombofilik denilmektedir. Klinik olarak tetikleyici etken olmadan kendiliğinden tromboz gelişen, tetikleyici etkene oranla aşırı miktarda VTE oluşturan, trombozu tekrarlayan ya da genç yaşta tromboz gelişen hastalar trombofilik grubunu oluştururlar. Aynı zamanda, tromboz oluşumuna neden olan kalıtsal etkenleri taşımak da trombofilik olarak yorumlanabilir. Kişide laboratuvar bulgusu olmadan tromboz, tromboz olmadan laboratuvar bulgusu olabilir (17).

Çocukta tromboz kalıtsal bir hastalık mıdır?

Tromboz, gelişiminde edinsel ve kalıtsal etkenlerin rol oynadığı bir tablodur. Kalıtsal trombofilik etkenlerinden bir ya da birkaçını taşıyan kişilerde tromboz riski artabilir, ancak bu kişilerin yaşamları boyunca hiç tromboz atağı geçirmemeleri de olasıdır. Tekrarlayan tromboz atakları olan kişilerde, tromboz dönemleri arasında uzun süre belirtisiz dönemlerin varlığı, tromboz gelişiminde tek başına kalıtsal nedenlerin yeterli olmadığını, edinsel etkenlerin de önemli olduğunu göstermesi açısından önemlidir (1-10, 17-19).

Çocukluk çağı trombozlarında edinsel etkenlerin, kalıtsal etkenlerden daha sık ve etkin olarak tromboza neden olduğu gösterilmiştir (1-8). Tetikleyici bir etken olmadan gelişen tromboz çocukluk çağında çok nadirdir (trombozların <%5’den azında). Revel-Vilk ve ark. (20) VTE saptanan 171 çocukta kalıtsal trombofilik oranını %13 bulmuştur. Genelde çocuk VTE’lerinin çoğunda kateter kullanımı, malin hastalık, enfeksiyon, kalp hastalığı, nefrotik sendrom gibi bir edinsel etken gösterilebilir (4, 8, 17). Kalıtsal etkenler sadece ergen yaş grubunda ve tetikleyici edinsel etken olmadan VTE gelişen çocuklarda önemlidir; bu olgularda kalıtsal trombofilik oranı %60’lar düzeyindedir (20).

İrksal farklılıklar da tromboz konusunda önem kazanır. Kanada, Fransa, İtalya, İngiltere vb çalışmalarında kalıtsal trombofilik risk etmeni taşımanın tromboza katkısı farklı bulunmuştur (4-10). Türkiye’de bu konuda yeterli çalışma yoktur. Çok merkezli homojen hasta gruplarını içeren ileriye dönük yapılacak çalışmalar ülke verilerimizi yansıtacağı için çok değerli olacaktır.

Öneri: Her trombozlu çocukta, kalıtsal etkenlerden önce olası tetikleyici edinsel etkenler dikkatle araştırılmalıdır. Tetikleyici edinsel etken yoksa ve ailede tromboz geçirmiş başka bireyler varsa, bu çocuklar kalıtsal trombofili etkenleri açısından incelenmelidir.

Trombozlu çocukta aile öyküsü önemli midir?

Erişkin trombozlarında aile öyküsü trombofili için daha az belirleyici iken, çocuklarda ailede tromboz öyküsünün çoklu değişken incelemelerde en önemli belirteç olduğu gösterilmiştir (21). Ailede trombofili öyküsünün varlığı, kalıtsal trombofili testlerinin yapılması için önemli ipuçları sağlar. Ailesinde erken (<45 yaş) kalp krizi, inme, doğum sonrası tromboflebit atağı ya da akciğer embolisi öyküsü bulunan kişiler tromboz için yüksek risk taşıyan kişilerdir.

Öneri: Tromboz ya da başka bir nedenle kalıtsal trombofili testi planlanan her çocuk hastanın aile tromboz öyküsü dikkatli alınmalıdır.

Trombozlu çocukta kalıtsal trombofili testlerinin değeri nedir?

Kalıtsal trombofili incelemesinde en sık antitrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS), FVL ve PTM testleri yapılmaktadır. Homozigot AT, PC, PS eksikliği ya da bunları bir arada taşımak "yüksek riskli trombofili", FVL ya da PTM taşıyıcılığı ise "düşük riskli trombofili" olarak tanımlanır (1-7, 12). Çocuklarda VTE riskinin AT eksikliğinde 8,73 kat (%95 CI, 3,12- 24,42), birden fazla mutasyon taşıyan çocuklarda 8,89 kat (%95 CI, 3,43-23,06), PTM'de ise 2,63 kat (%95 CI, 1,61-4,29) arttığı gösterilmiştir (5). Bu oranlar erişkin çalışmalarına benzerdir (12).

Kalıtsal trombofili risk etkeni taşıyan çocuklarda inme ve tromboembolik komplikasyon gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar vardır (4, 5). Ancak dizinde Kanada, Hollanda ve Alman çalışma gruplarının yaptığı birbiri ile çelişkili sonuçların olduğu makaleler de vardır (4, 7, 8, 18). Örneğin bir çalışmada çocuk ve yenidoğanda tromboz varlığında kalıtsal trombofili incelemesinin gereksiz olduğu belirtilmiştir (4, 22). Diğer bir çalışma ise arteriyel-venöz tromboz saptanan çocuklarda PTM incelemesinin yapılmasını, hatta daha ileri giderek kardeş, anne ve babanın bu açıdan taranmasını önerir (4, 23). Her iki çalışmanın verileri incelendiğinde birinde ortalama yaşın 2,3 ay diğerinde altı yıl, kateter varlığının ise %77 ve %18 gibi çok farklı olduğu görülmüştür (4).

Tarama testlerinin sonucunda saptanan kalıtsal risk etkenlerinin tedavi süresine ya da profilaksinin devam

edilmesi üzerine etkisi konusunda çalışmalar yapılmışsa da, kesin görüş bildirecek net sonuçlar elde edilememiştir (24-29).

Trombozlu olgulara metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyon incelemesi ve homosistein düzeyi bakılması 5-6 yıl öncesine kadar önerilmekte idi. Ancak Simone ve ark. (24) bunun tromboza katkısının olmadığını göstermişlerdir. Bu nedenle tromboz panellerinde artık yer almamalıdır. Oysa günlük uygulamamızda MTHFR heterozigot gen mutasyonu saptandığı için gereksiz yere endişelenen ve panikleyen birçok hastayı, tehlikeli bir mutasyon olmadığı konusunda ikna etmek de çok zor olmaktadır.

Tromboz saptanan hastaların hepsinde acil tedavi yaklaşımı aynıdır. Bu nedenle akut tromboz döneminde kalıtsal trombofili risk etkenlerinin bilinmesinin hekim için çok fazla bir yararı yoktur. Trombozlu çocuklarda kalıtsal testlerin önemli olduğu durumlar; AT homozigot eksikliği, antifosfolipid antikor sendromu (APAS), homozigot ya da birleşik heterozigot PC, PS ya da AT eksikliği olan ve klinik olarak purpura fulminans, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDIP) ya da büyük damar trombozu saptanan yenidoğan ve çocuklardır. Bu hastalarda erken tanı, yerine koyma tedavisi (TDP ya da AT, PC konsantratu) hastada yaşam kurtarıcı olabilir. Ancak bu durumlar klinikte oldukça nadirdir (4, 30).

Öneri: Kalıtsal trombofili testi, eğer sonuçlar tedaviyi yönlendirecek ya da değiştirecekse acil dönemde yapılmalıdır, yoksa hasta izlenmeli, izlemede bu karar verilmelidir.

Erişkin çalışmalarında kalıtsal trombofili etkenlerinin tamamının venöz tromboza eğilim yarattığı, hiperhomosisteinemi dışında arteriyel tromboz eğilimini arttıran kalıtsal neden olmadığı gösterilmiştir (5-10, 17-19). Kalıtsal trombofili testlerinin hangi hasta gruplarında yapılması gerekliliği konusunda henüz bir uzlaşma sağlanmıştır değildir.

Genel öneri: Tromboz çocuk hastada saptanıyorsa, tekrarlıyorsa, anormal bölgelerde oluşuyorsa ve aile öyküsü varsa kalıtsal trombofili incelemesi yapılmalıdır.

Ancak bazı klinik durumlarda kalıtsal trombofili testlerinin yapılması tartışmalıdır. Çocuklarda tromboz gelişiminde edinsel etkenlerin büyük etkisi düşünüldüğünde, kalıtsal trombofili incelemesi öncesi trombozu tetikleyen "özel klinik durum" dikkate alınarak karar verilmelidir.

Trombozlu çocukta kalıtsal trombofil testlerini incelerken nelere dikkat edilmelidir?

Kalıtsal trombofil testlerinden FVL ve PTM genetik mutasyon analizi olarak incelenmektedir ve hatalı tanı olasılığı düşüktür. Ancak kan düzeyi ölçülen AT, PC ve PS testlerinin nitelikli yapılması zordur ve kan düzeylerinin hatalı olarak düşük bulunması, gerçek eksikliğin saptanmasından daha sık karşılaşılan bir durumdur (31). Birçok farklı klinik durum PC, PS ve AT düzeylerinde düşüklüğe neden olabilir;

Protein C ve PS düşüklüğü; K vitamin antagonistleri ve oral kontraseptif (OKS) kullanımında, karaciğer hastalıklarında, nefrotik sendromda, hemodilüsyon ve gebelik sırasında saptanabilir.

AT düşüklüğü; heparin kullanımı, karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, hemodilüsyon ve L-asparaginaz kullanımı sonrasında ve YDIP sendromunda saptanabilir.

Akut tromboz döneminde tüketime bağlı olarak AT, PC ve PS kan düzeylerinin düşeceği dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli noktadır. Akut dönemde hasta yerine; hastanın anne ve babasının AT, PC, PS kan düzeylerinin ölçümü, doğru tanı için destekleyici olacaktır. Hiçbir zaman tek bir laboratuvar sonucuna dayanarak tanı konulmamalı, en azından yeni bir tetkik yapılarak geçici ya da hatalı düşük saptanma olasılığı dışlanmalıdır. Tromboz tanısından 3-6 ay sonra, antikoagülan kullanılmayan dönemde testlerin tekrar edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır (4, 8, 31-33).

Çocuklarda kalıtsal trombofil incelemesinde özel klinik durumlar nelerdir?

Hormon-OKS tedavisi öncesi

Birçok çalışmada gereksizliği gösterilmiş ve yapılması önerilmese de, halen birçok hastadan hormon ya da OKS tedavisi öncesi kalıtsal trombofil testleri istenmektedir; ancak bu konu halen tartışmalıdır (4, 8, 10, 12, 17). Biz hormon-OKS tedavisi öncesi kalıtsal trombofil testi yapılması kararını "dikkatli alınmış hasta ve aile tromboz öyküsüne" göre öneriyoruz. Buna göre;

Öneri: 1- Ailesinde ve kendisinde trombofil öyküsü olmayan kişilere hormon-OKS tedavisi öncesinde kalıtsal trombofil incelemesi yapılmasını önermemekteyiz.

2- Ailesinde trombofil öyküsü olan, yüksek risk trombofil kalıtsal özellikleri taşıyan (AT, PC, PS eksikliği) birinci derece yakınları olan kişilere, hormon ve OKS öncesi kalıtsal trombofil testlerinin yapılmasını önermekteyiz.

3- Faktör V Leiden ya da PTM taşıyıcısı (düşük trombofil riski), tromboz öyküsü olmayan birinci derece yakınları olan

kişilere hormon tedavisi öncesinde test yapılmasını önermemekteyiz. Fakat bu aileleri tromboz konusunda bilinçlendirerek özellikle dehidratasyona dikkat etmelerini önermemekteyiz.

Maliniteli hastalar

Lösemi hastalarında steroid, L-asparaginaz tedavileri ve kateter kullanımı tromboza neden olmaktadır. İkibinli yılların başına kadar lösemi tanısı konulan hastalara, tanı ile birlikte kalıtsal trombofil incelemelerinin yapılmasının doğru olduğu önerilirken, yapılan çalışmalar sonucunda lösemi ve kateterli olguların %34'ünde ilk bir ayda tromboz geliştiği, ama klinik belirti vermediği ve hiçbirinde kalıtsal etken saptanmadığı gösterilmiştir (34). Albisetti ve ark. (35) malinitesi olan ve kateter ilişkili tromboz saptanan hastalarda trombofil olasılığını, tromboz gelişmeyen hastalara göre daha düşük saptamışlardır (%4, %12).

Öneri: Lösemi, malin hastalıklı çocuklara klinik bulgu olmadan ya da ailede tromboz öyküsü yoksa, kalıtsal trombofil testi yapılmasının gerekli olmadığını düşünmekteyiz.

Yenidoğan dönemi

Yenidoğanda kateter ilişkili trombozlar: Çocukluk çağında yapılan tromboz çalışmaları içine yenidoğan tromboz hastaları pek eklenmez. Yenidoğanlarda VTE sıklığı 5,1/100 000 doğum olarak belirtilir (36). Park ve ark. (37), 2016'da yayınladıkları ve 1948-2012 yıllarını inceledikleri dizin taramasında (THiN) yenidoğan döneminde tromboz riskini %9,2 olarak saptamıştır. Yenidoğan trombozunda kalıtsal trombofil nedenlerinden daha çok edinsel nedenler saptanır; %95'inde etiyolojik olarak en az bir neden vardır ve en sık kateter suçlanır (36, 38). Yenidoğanda kateter ilişkili tromboz nadir ama ciddi bir sorundur. Eski çalışmalarda yenidoğan trombozlarının %89'unun kateterle ilişkili olduğu vurgulanırken, daha yeni çalışmalarda venöz trombozlarda %54, arteriyel trombozlarda %27 kateter ilişkisi gösterilmiştir (34). Kateter ilişkili trombozların yenidoğanlarda azalmasının nedeni profilaktik heparin uygulanması ve daha nitelikli kateter kullanımı ve bakımı olarak açıklanmaktadır. Kateter ilişkili tromboz etiyolojisinde endotel hasarlanması, yabancı cisim varlığı, laminer kan akımında kesinti, inflamasyon ve hipertonic solüsyonların infüzyonu suçlanmaktadır. Young ve ark. (22) meta-analizlerinde hiçbir kateter ilişkili trombozlu yenidoğanda AT, PC ve PS eksikliği saptamamışlardır. Bir hasta FVL için heterozigot bulunmuştur. Diğer bir çalışmada da benzer şekilde kateter kaynaklı trombozlu yenidoğanların hiç birinde kalıtsal trombofil etkeni saptanmamıştır (23). Berfeloe ve ark. (39), kateter ilişkili trombozlarda %5 FVL ve %11 PTM saptamışlardır; ancak bu çalışmada olgu sayısı çok azdır.

Dizinde bu konuda birbiri ile çelişen çok sayıda çalışma vardır (22, 23, 34, 39).

Yenidoğanlarda göbek ve periferik kateterlerde oluşan trombozlar, tüm tromboz olgularının %80'ini oluşturur. Tromboz en sık hepatik ven, sağ atriyum ve vena kava inferiyorda saptanır. Tedavide trombolitik ilaçlar ile birlikte düşük molekül ağırlıklı heparin etkili olarak kullanılabilir. Profilaktik heparin kullanımı tromboz gelişmesini önlemese de kateterin kullanım süresini uzatıp, tıkanma olasılığını azaltmaktadır (37, 40).

Öneri: Kateter ilişkili trombozu olan yenidoğanların kalıtsal trombofili incelemesini şu anki bilgilerimiz ışığında önermemekteyiz.

Yenidoğanın kateter ilişkili olmayan trombozları: Yenidoğanlarda kateter ilişkili olmayan trombozların en sık görüleni renal ven trombozudur (RVT). Yaklaşık %57'si iki taraflıdır ve yarısından fazlasında trombüs vena kava inferiyora uzanır. Perinatal asfiksi, intrauterin gelişme geriliği, sepsis ve polistemi risk etkenleridir. Sıklığı 2,2/100 000'dir. Renal ven trombozlu yenidoğanlarda kalıtsal trombofili saptanma olasılığı, kateter ilişkili olan yenidoğan trombozlarından daha fazladır. Bu konuda yapılan iki kapsamlı çalışmada RVT'li yenidoğanlarda kalıtsal trombofili varlığı bir çalışmada %43, diğer çalışmada ise %68 saptanmıştır (35, 37). Renal ven trombozlu hastalarda kalıtsal trombofili yanında asfiksi, sepsis, diyabetik anne ve kateter gibi ek edinsel risk etkenleri de vardır (4, 8, 40, 41).

Öneri: Renal ven trombozu saptanan yenidoğanlarda kalıtsal trombofili incelemesi yapılmasını önermekteyiz.

Kalp hastalığı olan çocuklar

Kalp hastalığı olan çocuklarda venöz (%52,5), arteriyel (%35,6), venöz ve arteriyel (%11,9) tromboz görülebilir. Kalpte tromboz gelişimi için en önemli risk etkenleri doğuştan kalp hastalığı ve kardiyomyopatidir. Diğer önemli edinsel risk etkenleri ise cerrahi, anjiyografi, kateter varlığı, enfeksiyon ve hipoksidir. Kalp hastalığı olan çocuklardaki trombozlarda kalıtsal trombofilinin katkısı oldukça düşüktür (4, 42).

Öneri: Kalp hastalığı olan çocuklardaki trombozlarda kalıtsal trombofili incelemesi yapmanın getirisi yoktur.

Nefrotik sendromlu çocuklar;

Nefrotik sendromlu çocuklarda AT ve PS kaybına ikincil olarak tromboz gelişimi olabilir ve bu oran %9-36 olarak belirtilmiştir. Nefrotik sendromlu tromboz olgularında kalıtsal trombofiliden daha çok, % 83 hipotalbeminemi ve % 31 enfeksiyon suçlanmaktadır (10,43).

Öneri: Nefrotik sendromlu ve tromboz gelişen çocuklarda kalıtsal trombofili incelemesi yapmanın getirisi yoktur.

İnme-geçici iskemik atak

Yenidoğan döneminde inme ve geçici iskemik atak saptandığında özellikle AT, PC ve PS eksikliği düşünülmelidir. Ancak yenidoğanlarda AT, PC ve PS'nin fizyolojik olarak düşük olduğu unutulmamalı, tanı konulurken bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Tromboz geçtikten ve kan düzeylerinin erişkin seviyesine ulaştığı 6 ay-1 yaş sonrasında, hastanın tekrar değerlendirilmesi daha uygun olacaktır (4, 8, 32).

Çalışmalarda yenidoğan ve çocuk hastalarda inme ve geçici iskemik atak sıklığının, AT eksikliğinde 7,06 (2,44-22,42) kat, PC eksikliğinde 8,76 (4,53-16,96) kat, PS eksikliğinde 3,20 (1,22-8,40) kat, FVL mutasyonunda 3,26 (2,59-4,10) kat, PTM'da 2,43 (1,67-3,51) kat, MTHFR mutasyonunda 1,58 (1,20-2,08) kat, APA varlığında 6,95 (3,67-13,14) kat, lipoprotein (a) artışında 6,27 (4,52-8,69) kat ve kombine kalıtsal trombofili risk etkeni varlığında 11,86 (5,93-23,73) kat arttığı gösterilmiştir (4, 20, 44, 45).

Genel olarak çocukluk çağı inmelerinde trombofili varlığı VTE'dekine benzer şekilde %20-50 olarak bildirilmektedir. Büyük çocuklarda PC eksikliği, lipoprotein(a) yüksekliği, FVL ve PTM inmenin tekrarlama için risk etkenleridir (4).

Öneri: İnme ve geçici iskemik atak bulguları olan çocuklarda kalıtsal trombofili incelemesinin yapılması uygun olacaktır.

Kalıtsal trombofili testleri antikoagülan tedavi-profilaksi süresi üzerinde etkili midir?

Trombozlu hastalara 2-6 hafta tedavi, sonrasında ise trombozun tekrarını engellemek amacı ile 3-6 ay arasında değişen sürede profilaktik antikoagülan tedavi uygulanmaktadır. Çocuklarda kalıtsal trombofili araştırması yapılmasında bir diğer amaç hangi olgularda trombozun tekrarlayabileceğinin bilinmek istenmesidir (46-49). Çocuklarda kalıtsal trombofili testlerinin sonucuna göre tromboz tedavisi ve profilaksi süresinin uzun tutulmasının getirisi konusunda yapılmış kontrollü çalışma yoktur (4, 5, 8, 17). Erişkin çalışmalarında kalıtsal trombofili varlığının tekrarlayan trombozda göreceli etkisi [RR (relative risk)] 1,4-2,5'dir ve erişkinde kalıtsal trombofilinin antikoagülan profilaksi süresi üzerine etkili olmasının çok doğru bir yaklaşım olmadığı savunulmaktadır (47).

Bu konuda yapılan bir çocuk çalışmasında, tromboz saptanan çocuklar üç gruba ayrılmış; bir gruba kalıtsal trombofili testi yapılmadan üç ay, ikinci gruba kalıtsal

trombofili testi yapılmadan altı ay ve üçüncü gruba ise kalıtsal trombofili testi yapılarak sonucuna göre üç ya da altı ay antikoagülan tedavi verilmiştir (46). Sonuçlar değerlendirildiğinde, kalıtsal trombofili testi yapılmayan ve üç ay antikoagülan tedavi verilen hasta grubunda, hem maliyetin en düşük, hem de etkinliğin en iyi olduğu görülmüştür. Kalıtsal olarak yüksek trombofili riski taşıyan olgularda antikoagülan tedavinin süresinin uzatılmasının, trombozun tekrarlama ya da komplikasyon gelişmesi açısından da getirisinin olmadığı görülmüştür. Tam tersine bazı çalışmalarda, kalıtsal trombofili risk etmeni taşıdığı için uzun süre antikoagülan kullanılan çocuklardaki kanama riskinin tromboz riskinden fazla olduğu gösterilmiştir (13, 22). Tetikleyici etken olmadan tromboz gelişebilen ve uzun süreli antikoagülasyon gereken diğer hasta grubu APA saptanan olgulardır. Ancak bu antikorlar bazı sağlıklı çocuklarda da geçici olarak yüksek saptanabilir ve sağlıklı çocuklarda tromboz (0,07/100 000) çok nadir olduğu için APA saptanan çocuklarda tromboz olmadan antikoagülan tedavi verilmesi pek uygun görülmez.

Öneri: 1- Trombozlu çocuklarda kalıtsal trombofili sonucuna göre antikoagülan “tedavi süresinin” olguya göre uzatılması yararlı olabilir.

2- Kalıtsal trombofili sonucuna göre yüksek tromboz riski taşıyan (AT, PC ve PS, homozigot FVL ya da birden fazla kalıtsal risk taşımak) çocuklarda “profilaksi süresinin” uzatılması yararlı olabilir.

Kalıtsal trombofili etkeni taşıyan ailelerin çocukları araştırılmalı mıdır?

Trombofili testlerinin çocuklarda incelenmesinin bir diğer getirisi de henüz klinik bulgu vermemiş bireylerdeki kalıtsal risk etkenlerinin saptanmasıdır. Tetikleyici etken varlığında PC, PS ve AT mutasyonları için taşıyıcı olan bireylerde tromboz riskinin FVL ya da PTM mutasyonu taşıyanlardan daha fazla olduğu bilinmektedir (12). Ailesinde fazla tromboz öyküsü olan bireylerde OKS kullanımında tromboz riski %4,3, olmayanlarda %0,7 ve genel toplumda ise %0,04’tür (9). Bu olgulara OKS kullanımı, hormon tedavisi, gebelik ya da lohusalık gibi tromboz riskini arttıran edinsel durumlarda tromboz profilaksisi yapılması yararlı olabilir. Ailesinde tromboz öyküsü olan ancak PC, PS, AT, FVL, PTM testleri normal bulunan kişilerde bir rahatlama sağlamak da hatalı yönde etkilenmeye neden olabilir (12). Tromboz için kalıtsal risk etkeni saptanamamış bu bireylerde tromboz riskinin genel topluma göre çok yüksek olması henüz bilmediğimiz diğer kalıtsal etkenlerin varlığını düşündürmektedir. Ancak Franchini ve ark. (11) bu hastalara homosistein, MTHFR,

doku faktör yolağı inhibitörü, koagülasyon faktör düzeyi, lipoprotein (a), trombomodulin, endotel protein C reseptörü, anjiyotensin konverting enzim, protein Z ve protein Z bağımlı proteaz inhibitörü, trombospondin motifli disintegrin ve metalloproteinaz (ADAMTS13) gibi trombozla kesin ilişkisi kanıtlanmamış olan ölçümlerin yapılmasını önermemektedir.

Birçok erişkin hekimi trombofilili hastaların belirtisiz aile bireylerini taramayı uygun görmektedir. Özellikle VTE riski taşıyan ve doğurganlık döneminde olan kadınlarda tarama yapılması daha güçlü önerilir. Erişkinden farklı olarak sağlıklı çocuklarda VTE ve komplikasyonlarının gelişmesinde kalıtsal trombofilinin etkisi halen tartışmalıdır. Literatürde trombozlu hastaların <15 yaş aile bireylerindeki tromboz sıklığını inceleyen az sayıda çalışma vardır (4-10, 17-19). Bu konuda yapılan bir çalışmada trombofili belirtileri olan erişkin hastaların <15 yaş aile bireyleri beş yıl boyunca izlenmiş, %26’sında bir ya da daha fazla kalıtsal trombofili risk etkeni saptanan bu çocuklarda izlem süresince belirti veren ya da vermeyen VTE atağı gözlenmemiştir. Yine bu çocuklara edinsel etken (cerrahi, travma) varlığında tromboz profilaksisi yapılmamasına rağmen, tromboz sıklığının sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı görülmüştür (10). Bu çalışma kalıtsal trombofili risk etkeni taşıyan çocuklarda tromboz profilaksi yapılmasının cerrahi ya da travmadan sonra bile gerekmediğini göstermesi açısından değerlidir.

Eğer tromboz öyküsü fazla bir ailenin bireyi olduğu için çocuklara test yapılması planlanıyorsa, bu testlerin edinsel etkenle karşılaşma riskinin arttığı ileri yaşlarda yapılması çok daha uygun olacaktır. Çünkü sadece kalıtsal trombofiliye bağlı tromboz çocukluk çağında çok nadirdir. Ayrıca trombofili için yüksek risk etkeni olan PC, PS ve AT kan düzeylerinin, çocukluk döneminde hemostaz sistemi henüz tam olgunlaşmadığı için fizyolojik olarak düşük olacağı ve tanı yanlışlıklarına neden olabileceği unutulmamalıdır.

Diğer yönden düşünüldüğünde kalıtsal trombofili risk etkeni taşımanın verdiği stres de farklı bir takım sorunlara neden olabilir. Bu konuda nitelikli çocuk çalışması yoktur. Ancak erişkinde Cohn ve ark. (50) kalıtsal trombofili risk etkeni taşımanın her ne kadar meme kanseri kalıtsal risk taşıyıcılığı kadar tedirginlik vermese de endişe yüzdesini %27’den, %43’e çıkardığını göstermiştir. Hiç bir bulgusu olmayan bireyleri riskli dönemlerde her gün cilt altına iğne yapmaya ikna etmek de hiç kolay değildir. Hele bu hasta çocuk olursa daha da zordur.

Öneri: Sadece kalıtsal trombofili risk etkeni taşıyan ailelerin 15 yaşından küçük çocuklarının kalıtsal trombofili için incelenmesine gerek yoktur.

Şimdiye kadar özetlediğimiz kadarı ile:

Hangi çocuk trombofili açısından incelenmeli?

Belirtisiz aile bireyleri incelenmeli mi?

Trombofili riski taşıyan çocuklara özellikle sorun yaratacak dönemlerde profilaksi verilmeli mi?

Bu konuların net olmadığı ve boşluklar olduğu açıktır. Bu nedenle homojen hasta ve tromboz gelişmiş taşıyıcılardan oluşan çalışma gruplarında uzun süreli, riskli dönemlerin ve sorunlu durumların da izlendiği çok merkezli kontrollü çalışmalar gereklidir. Çocuk hekimi trombozlu bir hasta ile karşılaştığında aile öyküsünü iyi almalı, riskleri aile ile paylaşmalı ve gerekirse bu konuda daha fazla hasta gören merkezlerden görüş alarak, her bir hasta için en uygun tedavi yaklaşımını yapmalıdır. İyi bir çocuk hekimi tromboz gelişimi açısından, yenidoğan ya da malin hastalığı olup kateter takılan ve L-asparaginaz başta olmak üzere kemoterapi alan ya da doğuştan kalp hastalığı olan çocukları, kalıtsal trombofili risk etkeni taşıyan çocuklardan çok daha yakın izlemesi gerektiğini iyice bilmelidir (4-11).

Ancak çocuk hekimleri özellikle yenidoğan döneminde daha sık olmak üzere komplikasyonlarından çekindikleri için çocukluk çağı trombozlarında antikoagülan tedaviden kaçınmaktadırlar. Çoğu yayınlarda tek olgu sunulması, geniş seriler içeren çalışmaların azlığı, erişkin dönemde rastlanılan tromboz klinik ve seyrinin çocukluk çağı trombozlarından çok farklı olması, tedavi çizelgeleri olarak erişkin kılavuzlarının kullanılması, ilaç doz ve preparatlarının erişkinlere göre ayarlanmış olması nedeniyle çoğu böbrek, santral sinir sistemi ve hatta sinovenöz trombozların konservatif tedavisine yol açmış, çocuk hekimleri genellikle sıvı, elektrolit tedavisi ve kan basıncı düzenlemeleri yapmakla yetinmişlerdir.

Tromboz tedavisinde hedefimiz; trombozun büyümesinin, akciğer, santral sinir sistemi ve diğer yaşamsal organ embolilerinin, trombozun tekrarının ve ölümün engellenmesidir. Çocukluk çağında tromboza bağlı ölüm oranı erişkinlere göre daha düşüktür. Bu oran son yıllarda yapılan çalışmalarda %3 olarak belirtilmektedir. Tromboz saptanan olgularda akciğer embolisi riski derin ven trombozu oranına yakındır (%20) (4, 5, 8, 10, 17).

Tekrarlama olasılığının düşük, altta yatan nedeni bulma olasılığının yüksek olması ve önlerinde 60-80 yıllık bir yaşam süresi olması nedeniyle, trombozlu çocuklar mutlaka iyi değerlendirilmeli ve hızla tedavi edilmelidir. Çocuklarda tıkanan damarda tekrar normal kan akımını sağlama başarısı antikoagülan ilaçlarla %50, trombolitik tedavi ile %90'dır. Çocuk hekiminin görevi sadece tanı koyup, tedavi uygulamak değil, koruyucu sağlık hekimliğini de yani trombozun gelişmesini de engellemektir.

Sonuç olarak kalıtsal trombofili ve VTE arasındaki ilişki erişkinde iyi bilinmektedir. Çocukluk çağı trombozlarında edinsel etkenler daha ön plandadır. Kateteri, doğuştan kalp hastalığı, nefrotik sendrom gibi hastalığı olan, tromboza eğilimli çocuklarda kalıtsal trombofili etkeni varlığının riske katkısının ne olacağı konusu henüz bilinmemektedir. Kalıtsal trombofili ve trombozu tekrarlama arasındaki ilişki de henüz netlik kazanmamıştır. Çocuklarda kalıtsal trombofili test sonuçları tedavi planını değiştirmez. Ancak tromboza eğilimli ailelerde de AT, PC ve PS eksikliği varsa belirtisiz bireylerin önceden bilinerek riskli zaman dilimlerinde (cerrahi, gebelik, lohusalık, OKS kullanımı, hareketsizlik vb) tromboz profilaksisi almaları yarar sağlayacaktır. Çocukluk çağında saf trombofiliye bağlı tromboz çok nadir olduğu için <15 yaş çocuklarda trombofili araştırılmasının yararı olmayacağını düşünmekteyiz. Tromboz geçiren ya da kalıtsal trombofili risk etkeni saptanan hastalara:

1. Ateş, ishal ve kusma gibi sıvı kaybının yoğun olduğu, buna ikincil hematokritin artarak reolojik açıdan tromboza eğilim yaratan durumların etkin tedavisi,
2. Uzun süreli hareketsizlikten (cerrahi, ameliyat, ortopedik sorunlar) kaçınmak,
3. Uzun süreli yolculuklardan kaçınmak,
4. Doğru beslenme ve yaşam stili (sigaradan uzak, spor yapılan) konusunda bilgilendirmenin kalıtsal trombofili incelemesi ve tromboz profilaksisi kadar yarar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.C., G.D.; Tasarım - T.C., G.D.; Denetleme - T.C., G.D.; Kaynaklar - T.C, G.D.; Malzemeler - T.C., G.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - T.C, G.D; Analiz ve/veya Yorum - T.C, G.D; Literatür Taraması - T.C., G.D.; Yazıyı Yazan - T.C, G.D.; Eleştirel İnceleme - T.C, G.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadığını belirtmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.C., G.D.; Design - T.C., G.D.; Supervision - T.C., G.D.; Funding - T.C., G.D.; Materials - T.C., G.D.; Data Collection and/or Processing - T.C., G.D.; Analysis and/or Interpretation - T.C., G.D.; Literature Review - T.C., G.D.; Writing - T.C., G.D.; Critical Review - T.C., G.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- Gürgey A. Tromboz. *Katkı Dergisi* 2001; 22: 170-217.
- Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi* 2003; 3: 131-46.
- Yang JY, Chan AK. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1443-62. [\[CrossRef\]](#)
- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 228-35. [\[CrossRef\]](#)
- Van Ommen CH, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test? *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 794-801. [\[CrossRef\]](#)
- Tormene D, Gavossos S, Rosette V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 724-8. [\[CrossRef\]](#)
- Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-7.
- De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost* 2013; 110: 697-705. [\[CrossRef\]](#)
- Klaassen ILM, van Ommen H, Middeldorp S. Manifestations and clinical impact of pediatric inherited thrombophilia. *Blood* 2015; 125: 1073-7. [\[CrossRef\]](#)
- Tormene D, Simioni P, Prandoni P, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002; 100: 2403-5. [\[CrossRef\]](#)
- Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Thromb Haemost* 2016; 115: 25-30. [\[CrossRef\]](#)
- Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016: 1-9. [\[CrossRef\]](#)
- Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149: 209-20. [\[CrossRef\]](#)
- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008; 143: 321-35. [\[CrossRef\]](#)
- Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. French Group on Haemostasis and Thrombosis; French Society of Vascular Medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009; 34: 156-203. [\[CrossRef\]](#)
- Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, Duncan E, Sioufi J, Marsden K. Investigations from external quality assurance programs reveal a high degree of variation in the laboratory identification of coagulation factor inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 794-805. [\[CrossRef\]](#)
- Tormene D, Pagnan A, Prandoni P, Simioni P. Screening for thrombophilia in children: a puzzling decision with unclear implications. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1193-4. [\[CrossRef\]](#)
- Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, et al. Multicenter evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 97-104. [\[CrossRef\]](#)
- Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 459-64. [\[CrossRef\]](#)
- Revel-Vilk, A.Chan, M.Bauman, P.Massicotte. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2003;1: 915-21. [\[CrossRef\]](#)
- Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-8. [\[CrossRef\]](#)
- Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, et al. Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a paediatric coagulation consortium study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 958-62. [\[CrossRef\]](#)
- Thom K, Male C, Mannhalter C, et al. No impact of endogenous prothrombotic conditions on the risk of central venous line-related thrombotic events in children: results of the KIDCAT study (KIDs with Catheter Associated Thrombosis). *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1610-5. [\[CrossRef\]](#)
- Simone B, De Stefano V, Leoncini E. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V Leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 621-47. [\[CrossRef\]](#)
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective

- cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199-205. [\[CrossRef\]](#)
26. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-6. [\[CrossRef\]](#)
 27. Simioni P. Risk of recurrent venous thromboembolism and thrombophilia: does discrepancy make complexity or vice versa? *J Thromb Haemost* 2003; 1: 16-18. [\[CrossRef\]](#)
 28. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1019-25. [\[CrossRef\]](#)
 29. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, et al. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD007069. [\[CrossRef\]](#)
 30. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S-94S.
 31. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009; 113: 5314-22. [\[CrossRef\]](#)
 32. Carraro P; European Communities Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Working Group on Guidelines for Investigation of Disease. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 382-91. [\[CrossRef\]](#)
 33. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al. Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009; 124: e19-25. [\[CrossRef\]](#)
 34. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, et al. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. *Cancer* 2003; 97: 508-16. [\[CrossRef\]](#)
 35. Albisetti M, Kellenberger CJ, Bergsträsser E, et al. Port-cath-related thrombosis and postthrombotic syndrome in pediatric oncology patients. *J Pediatr* 2013; 163: 1340-6. [\[CrossRef\]](#)
 36. Hanmod SS, Jesudas R, Kulkarni R, Chitlur M. Neonatal hemostatic disorders: issues and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 741-51. [\[CrossRef\]](#)
 37. Park CK, Paes BA, Nagel K, et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management, and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Jul 29. [Epub ahead of print]
 38. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, et al. Neonatal Working Group of Registro Italiano Trombosi Infantili (RITI). Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr* 2016; 171: 60-6.e1. [\[CrossRef\]](#)
 39. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke* 2010; 41: 1382-8. [\[CrossRef\]](#)
 40. Michot C, Garnier A, Neve M, Naudin J, Tsapis M, Dager S. Neonatal renal venous thrombosis: the recent experience of Robert-Debré Hospital. *Arch Pediatr* 2011; 18: 1055-61. [\[CrossRef\]](#)
 41. Resontoc LP, Yap HK. Renal vascular thrombosis in the newborn. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 907-15. [\[CrossRef\]](#)
 42. Alioglu B, Avci Z, Tokel K, Atac FB, Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 294-304. [\[CrossRef\]](#)
 43. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE; Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *clin j am soc nephrol* 2012; 7: 513-20 [\[CrossRef\]](#)
 44. Eltayeb AA, Askar GA, Abu Faddan NH, Kamal TM. Prothrombotic risk factors and antithrombotic therapy in children with ischemic stroke. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; 8: 71-81. [\[CrossRef\]](#)
 45. Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphism of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 1999; 94: 3678-82.
 46. O'Brien SH, Smith KJ. Using thrombophilia testing to determine anticoagulation duration in pediatric thrombosis is not cost-effective. *J Pediatr* 2009; 155: 100-4. [\[CrossRef\]](#)
 47. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C, and protein S. *Haematologica* 2006; 91: 695-8.
 48. Vossen CY, Walker ID, Svensson P, et al. Recurrence rate after a first venous thrombosis in patients with familial thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1992-7. [\[CrossRef\]](#)
 49. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, et al. Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858-62. [\[CrossRef\]](#)
 50. Cohn DM, Vansenne F, Kaptein AA, De Borgie CA, Middeldorp S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1099-104. [\[CrossRef\]](#)